

HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES ET CIRRHOSE

Grangeon Anastasia

Interne en dermatologie

Service du Pr Delaporte (Hôpital Nord)

PLAN

Plusieurs pathologies hépatiques ou systémiques peuvent aboutir à une cirrhose et s'accompagner de symptômes cutanés.

Nous allons détailler dans ce cours les différentes manifestations cutanées en lien avec :

1. Cirrhose éthylique

- Syndromes carentiels
- Lipomatose de Launois Bensaude
- Psoriasis

2. Hémochromatose

3. Maladie de Wilson

4. Hépatopathies auto immunes

- Cholangite sclérosante primitive
- Cholangite biliaire primitive

INTRODUCTION

Les hépatopathies chroniques peuvent entraîner une **insuffisance hépatocellulaire**, qui associe les signes suivants :

- Signes généraux
- Encéphalopathie hépatique
- Troubles endocriniens
- Foetor hépaticus (odeur douceâtre de l'haleine)
- **Signes cutanés et phanériens**

Elles peuvent également entraîner des manifestations cliniques en lien avec une **hypertension portale**.

SIGNES CUTANÉS ET PHANÉRIENS

De multiples signes cliniques cutanés peuvent être observés dans le cadre d'une insuffisance hépatocellulaire, quelle que soit sa cause :

- Angiomes stellaires et télangiectasies
- Erythème palmaire
- Ictère cutanéomuqueux
- Hypogonadisme
- Hyperpigmentation diffuse ou localisée
- Ongles de Terry
- Hippocratisme digital

ATTEINTE CUTANÉE

Angiomes stellaires et télangiectasies :

- Multiples,
- Prédominant sur le visage et la partie supérieure du tronc



ATTEINTE CUTANÉE

Erythème palmaire

- Bien limité
- Plus marqué sur l'éminence hypothénar



ATTEINTE CUTANÉE

Ictère conjonctival et cutané

- Majoration de la bilirubine

Prurit

- Présence de sels biliaires dans la peau

Hypogonadisme

- Peau fine et dépilée
- Gynécomastie
- Atrophie testiculaire

Hyperpigmentation

- Diffuse ou localisée



DR P. MARAZZI / SCIENCE PHOTO LIBRARY

Ictère cutanéomuqueux

ATTEINTE CUTANÉE

Ongles de Terry :

Ongles de Terry

- Leuconychie
- Absence de lunule
- Bande distale de 1 à 2mm de couleur normale

Hippocratisme digital



Sreenath Meegada and Rajanshu Verma - Terry's nails – clinical case report – janvier 2020

HYPERTENSION PORTALE

Circulation veineuse collatérale abdominale

- Anastomoses entre les systèmes cave et porte
- Prédomine en région sous ombilicale
- « Tête de méduse » péri ombilicale

Ascite



CIRRHOSE ALCOOLIQUE

Syndromes carenciels

Lipomatose de Launois Bensaude

Psoriasis

INTRODUCTION

Les patients **alcooliques chroniques** présentent des manifestations cutanées en lien avec leur alcoolisme dans :

- 43% des cas pour les hommes
- 33% des cas chez les femmes

Nous allons détailler quelques pathologies en lien avec l'alcoolisme, qui présentent des manifestations cutanées.

SYNDROMES CARENTIELS

Les patients **alcooliques** chroniques peuvent souffrir de multiples **carences nutritionnelles**, souvent associées.

Carences les plus fréquentes :

- Vitamines hydrosolubles : Vit B, vit D, vit E
- Minéraux : zinc, sélénium, magnésium, calcium, cuivre
- Vitamines liposolubles si cholestase sévère ou insuffisance hépatocellulaire : vit A, D, E, K

Certaines carences peuvent être découvertes par les dermatologues devant des manifestations cutanées :

- Carences en **vit A**
- Carences en **vit B**
- Carences en **vit C (scorbut)**
- Carences en **zinc**
- Carences en **acides gras essentiels**

CARENCE EN VIT A

Apport : jaune d'œuf, beurre, crème fraîche, huile de foie de morue

La carence en vitamine A entraîne :

- Diminution de la **vision crépusculaire** (signe plus précoce et plus spécifique), xérophtalmie, cécité
- Papules kératosiques folliculaires symétriques des coudes et des genoux (**phrynodermie** ou peau de crapeau)
- **Xérose** généralisée, atrophie sébacée et sudorale, hyperpigmentation

Traitement :

- Vitamine A 50 000UI/jour

CARENCE EN VIT A

F.Galimberti, N Mesinkovska – skin finding associated with nutritional deficiency - CCJM 2016



Papules kératosiques folliculaires

CARENCES EN VITAMINES B

Vit B2 (riboflavine)

→ Produits laitiers, œufs, poisson, viande, volaille, céréales enrichies

Vit B6 (pyridoxine)

→ Graines complètes, noix, viande, ail, poisson, viande
Anémie, dépression, neuropathie périphérique, convulsions peuvent être associées

Atteintes dermatologiques similaires aspécifiques pour les **carences en B2 et en B6** :

- **Stomatite**
- **Glossite**
- **Chéilite**
- **Dermite séborrhéique**

Traitement :

- Carence en B2 : supplémentation orale
- Carence en B6 : Supplémentation orale entre 25 et 600mg/jour selon la sévérité
Supplémentation IV si convulsions

CARENCE EN VIT B3 OU PP (NIACINE)

Apport : viande, œufs, légumes, levure de bière

- La carence en vit PP entraîne une **pellagre** (4D: DDDD) :

} diarrhée
démence
dermatite
death

1) Eruption photodistribuée avec hyperpigmentation

- Aspect initial = pseudo coup de coup de soleil sur les zones photo exposées (érythème oedémateux à limite nette, possible décollement bulleux)
- Stade avancé : hyperpigmentation bien limitée en gants et en chaussettes, aspect en collier sur le décolleté

2) Atteinte des muqueuses

- Atteinte périnéale avec fissures et ulcérations
- Stomatite, glossite dans 30% des cas

3) Cicatrisation lente, laissant une peau fine, pigmentée et craquelée

Dans les formes graves : diarrhée, stomatite, glossite, apathie, syndrome dépressif, troubles sensoriels et démence. Mort dans les 5 ans en l'absence de traitement.

CARENCE EN VIT B3 OU PP (NIACINE)

Diagnostic :

- Dosage du méthynicotinamide (peu de valeur)
- Test thérapeutique +++

Traitement :

- Nicobion 500mg/jour
- Associer une supplémentation par zinc et autres vit B



Sharath P Madhyastha , Ganesh V Shetty, Varsha M Shetty, Charan T Reddy - The classic pellagra dermatitis – BMJ Case report - 2020

Hyperpigmentation en gants et en chaussettes à limites nettes

Plaques hyperpigmentées hyperkératosiques en collier



CARENCE EN B8 BIOTINE

Apports : jaune d'œuf, foie, rognons, lait, soja, avoine, champignons, graines germées, levure de bière et gelée royale

Signes dermatologiques aspécifiques :

- Chute de cheveux, **alopécie**
- **Ongles cassants**

Signes associés : myalgies, paresthésies, modification de l'humeur, conjonctivites

Traitement :

- Biotine 15mg/jour

CARENCE EN VIT C

Apports : agrumes, piments, poivrons, choux, épinards, fraises, pommes de terre

- La carence en vitamine C entraîne un **scorbut**.

Manifestations cutanées :

- **Hyperkératose folliculaire** du tronc et des membres
- **Purpura** pétéchiail **périfolliculaire** puis **ecchymoses** spontanées
- Poils en **tire bouchons**
- Ulcères cutanés superficiels et hémorragiques
- Gingivite hypertrophique hémorragique, déchaussement dentaire
- Koïlonychie, hémorragies sous unguéales en flammèche

Manifestations extra cutanées:

Asthénie, anémie, douleurs osseuses, **hémorragies spontanées** (hémarthrose, hématomes profonds, hémorragies digestives...) modification de la vision, ostéoporose, confusion, dépression.

CARENCE EN VIT C

Diagnostic :

- Dosage de la vit C mais mauvais reflet des réserves
- Test thérapeutique +++

Traitement :

- Laroscorbine 2g/jour pendant 3jours
puis 500mg/jour pendant 7 jours
puis 100mg/jour pendant 3 mois

Amélioration de l'asthénie, des douleurs et de la confusion en 48h

Amélioration cutanée en 15jours

Guérison après 3 mois de supplémentation

CARENCE EN VIT C



Purpura péri folliculaire et hématomes spontanés

Poils en tire-bouchon et
purpura péri folliculaire



CARENCE EN ZINC

Triade classique

- Diarrhée
- Dermatose péri-orificielle
- Alopécie

1. Lésions érythémato squameuses **périorificielles**
 - péribuccales, palpébrales, périnarinaires,
 - acrales
 - génitales et péri anales avec évolution érosive, extension aux faces internes des cuisses et à la région sacro fessière
2. **Placards eczématiformes des membres** d'évolution centrifuge avec aspect **annulaire, serpigneux**. Possibles lésions pustuleuses, vésiculeuses ou bulleuses.
3. **Atteinte muqueuse** : chéilite, glossite, perlèche, conjonctivite
4. **Alopécie** progressive diffuse

CARENCE EN ZINC

Diagnostic :

- Dosage de la zincémie : mauvaise évolution du déficit
- **Traitement d'épreuve** +++

Traitements :

- **Gluconate de zinc** 2 gélules 2x/jour à prendre à **jeun**
Efficacité rapide

Possible persistance d'une hyperpigmentation post inflammatoire



- Collection Professeur Delaporte, CHRU Lille

Carence en zinc



Collection Pr Delaporte CHRU Lille

Carence en zinc

CARENCE EN ACIDES GRAS ESSENTIELS

La carence en AGE est rarement isolée, il s'agit d'un contexte polycarentiel le plus souvent

Clinique peu spécifique, à type de dermite microbienne ou séborrhéique

- Lésions **érythémato-squameuses** des grands plis, du visage, du cuir chevelu
- Dermite ichtyosiforme localisée ou diffuse avec **desquamation**
- **Atrophie** cutanée, retard de cicatrisation
- **Alopécie**

Diagnostic :

- Dosage des AGE

Traitement:

- Supplémentation orale (Eltéans 2x/jour)
- Traitement topique à base d'huile d'onagre et de bourrache



A
Plaques érythémato squameuses dans une
carence en AGE



B
Aspect de DS dans une carence en AGE

CIRRRHOSE ALCOOLIQUE

Syndromes carentiels

Lipomatose de Launois Bensaude

Psoriasis

LIPOMATOSE DE LAUNOIS BENSAUDE

La lipomatose de Launois-Bensaude est une lipomatose symétrique à prédominance cervico-facio-tronculaire

Cette pathologie est fréquemment associée :

- à l'**alcoolisme chronique (60 à 90%** des cas)
- aux **hépatopathies**,
- aux cancers des voies aérodigestives supérieures,
- à l'hyperuricémie
- à l'intolérance au glucose.

Epidémiologie :

- Pathologie rare (1/25 000)
- Touche l'**homme** entre 35 et 50 ans
- Sex ratio : 4 à 15 hommes pour 1 femme

CLINIQUE

Les patients présentent de **multiples masses lipomateuses** indolores, plus **dures** que des lipomes classiques.

Répartition symétrique sur la **face, la nuque et le tronc**.

Croissance rapide sur plusieurs années puis stabilisation.

La peau en regard est normale (rarement érythémateuse ou télangiectasique)

Ces lipomes peuvent être profonds ou sous cutanés.

- Lipomes profonds = donnent un aspect athlétique
- Lipomes sous cutanés = donnent un aspect d'obésité

Ces lipomes n'ont **pas de capsule**, sont **mal limités** et présentent un caractère **infiltrant**.

Tétrade symptomatique classique de la maladie :

- **Lipomes**
- **Symétrie**
- **Diffusion**
- Prédominance **cervicale** (épargne les extrémités)

LIPOMATOSE DE LAUNOIS BENSAUDE

J.Pauchot, A. Golay, R.Gumener, D.Montandon, B.Pittet - About 10 cases of Launois-Bensaude disease – Annales de chirurgie plastique esthétique - Avril 2009



Lipomes profonds (aspect athlétique)



Lipomes sous cutanés (aspect d'obésité)



Atteinte cervicale = collier de Madelung

COMPLICATIONS

- Douleurs si compressions nerveuses
- Si lipomes profonds : risque de compression pour les localisations médiastinales (syndrome cave, compression trachéale)
- Retentissement fonctionnel important, dermatose affichante, gêne à l'habillage, diminution de l'amplitude cervicale
- 1 cas décrit de dégénérescence sarcomateuse
- Complications de l'alcoolisme chronique (cirrhose, CHC, pancréatite...)

TRAITEMENT

Association exérèse chirurgicale + liposuccion

- **Traitement chirurgical** des localisations les plus gênantes
Chirurgie difficile du fait de l'absence de capsule, du volume, de l'infiltration des tissus voisins, de l'hypervascularisation locale
Si exérèse incomplète, récurrence +++
- **Liposuccion**
moins de risque hémorragique, temps opératoire plus court, rançon cicatricielle moindre
mais liposuccions limitées dans cette indication car technique aveugle, **risque de lésions nerveuses** ou **vasculaires** du fait du caractère infiltrant des lésions

Par ailleurs :

- Vêtements de compression après chirurgie ou liposuccion
- Dépistage des complications de l'alcoolisme chronique
- Sevrage alcoolique (n'entraîne pas de régression des lésions mais diminue le risque de récurrence)

CIRRHOSE ALCOOLIQUE

Syndromes carenciels

Lipomatose de Launois Bensaude

Psoriasis

PSORIASIS

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique à expression principalement cutanée et articulaire

- Prévalence en France : entre 1 et 4%
- Sex ratio : 1/1
- Elle implique des facteurs génétiques et environnementaux

Parmi les **facteurs environnementaux**, **l'alcool** peut jouer un rôle important.

Le diagnostic de psoriasis est clinique devant des manifestations cutanées caractéristiques :

- Plaques érythémato-squameuses hyperkératosiques
- Prédominant sur les coudes, les genoux, le cuir chevelu, la région lombosacrée, l'ombilic, le sillon interfessier...
- Atteinte unguéale possible (dépressions cupuliformes, onycholyse, onychorrexis, trachyonychie...)

Rechercher à l'interrogatoire une atteinte articulaire associée.

PSORIASIS

Plusieurs formes cliniques sont décrites en fonction du type de lésions et de leurs localisations cutanées :

- Psoriasis en plaques
- Psoriasis en gouttes
- Psoriasis érythrodermique
- Psoriasis pustuleux
- Psoriasis palmo-plantaire
- Psoriasis inversé
- Psoriasis unguéal

PSORIASIS ET ALCOOL

L'alcool est un facteur environnemental important chez les patients psoriasiques

L'alcoolisme chronique :

- **Facteur de risque** indépendant de psoriasis
- **Aggrave un psoriasis** déjà présent (en augmentant la synthèse de TNF alpha)
- **Diminue l'efficacité** du traitement

La prévalence de buveurs excessifs d'alcool est plus importante chez les malades avec un psoriasis

- Taux de mortalité lié à l'alcool doublé par rapport à la population générale

En revanche, possible amélioration clinique lors des périodes d'abstinence

- Intérêt du sevrage alcoolique +++

HÉMOCHROMATOSE

HÉMOCHROMATOSE

L'hémochromatose primitive ou héréditaire est une maladie génétique conduisant à une **surcharge en fer** avec dépôt de cet élément dans plusieurs organes (foie, pancréas, cœur, glandes endocrines, articulations et peau)

Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente dans la population blanche.

Mutation du **gène HFE** dans 95% des cas (mutation C282Y ou H63D)

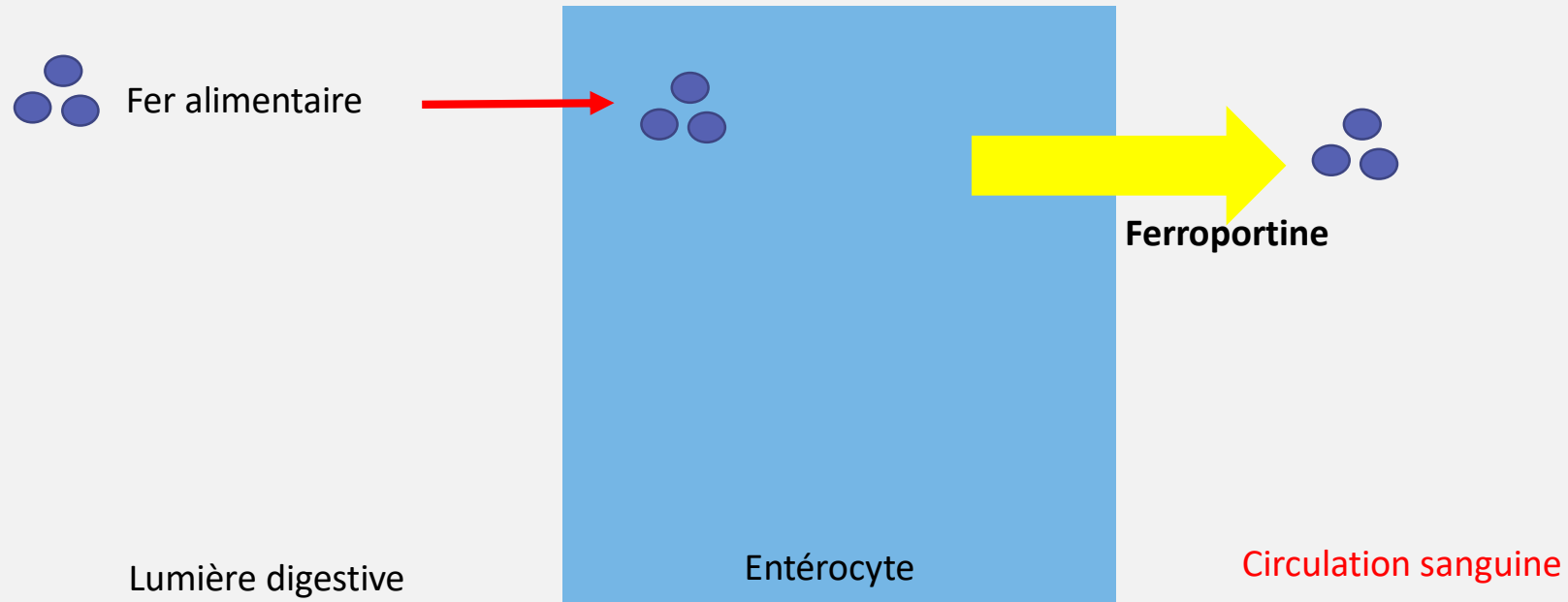
Autres mutations plus rares : hémoujuvéline, hepcidine, récepteur de la transferrine, ferroportine

- Prévalence : 3 à 5 / 1 000 personnes
- Autosomique **récessive**
- Pénétrance incomplète et expression variable
- Sex ratio : 3 hommes pour 1 femme

Début des symptômes vers 40 ans chez l'homme

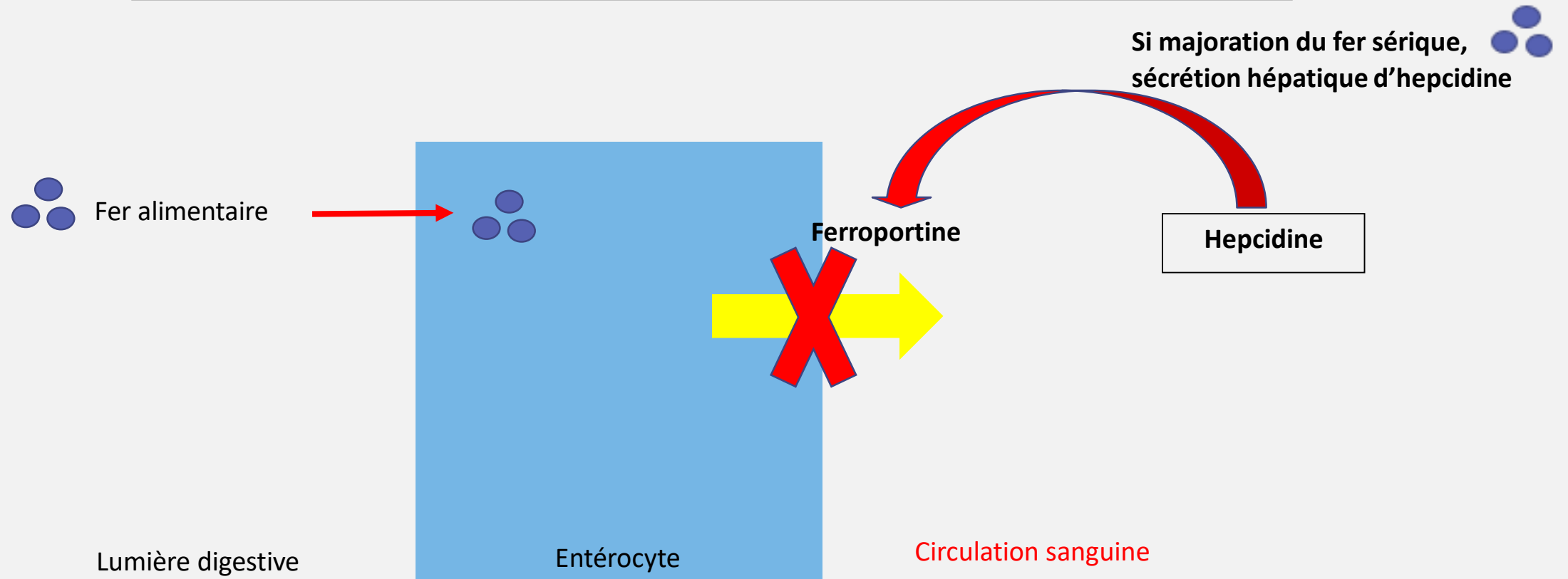
Plus tardivement chez la femme (déplétion ferrique liée à la grossesse et aux menstruations)

PHYSIOPATHOLOGIE



Chez un sujet sain, le fer alimentaire est absorbé via les entérocytes du duodénum, puis excrété dans la circulation sanguine via la ferroportine,

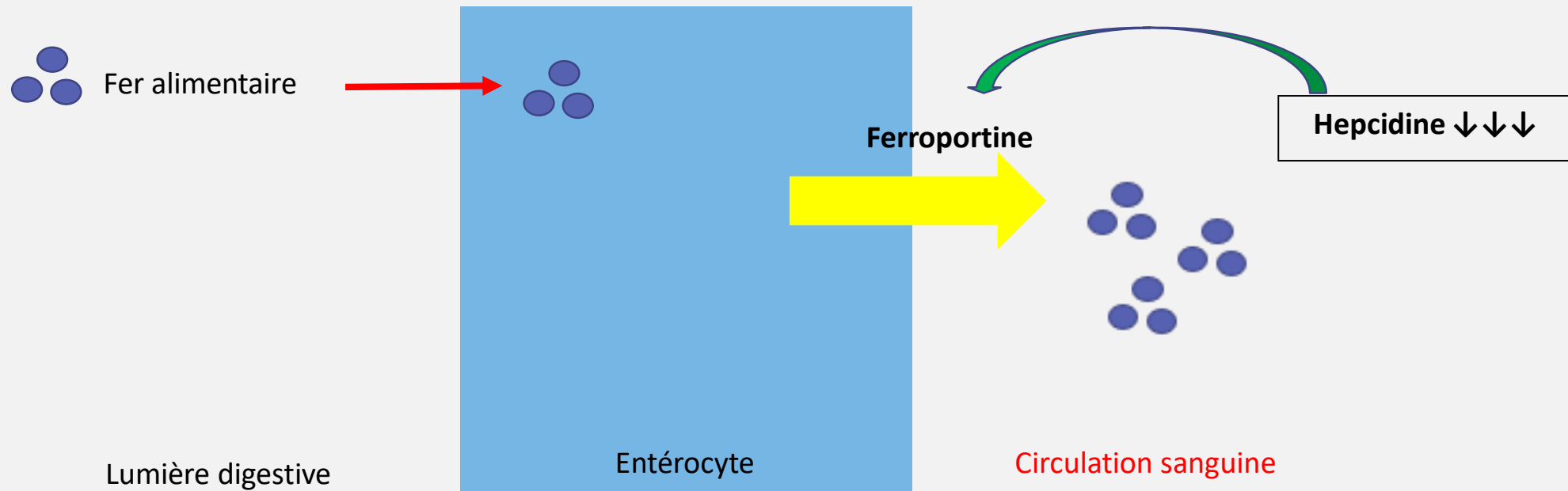
PHYSIOPATHOLOGIE



En cas d'augmentation du fer sérique, sécrétion hépatique d'hepcidine qui se lie à la ferroportine et entraîne sa dégradation, ce qui empêche l'absorption intestinale de fer

PHYSIOPATHOLOGIE

Si hémochromatose :



En cas d'hémochromatose :

Diminution de la sécrétion d'hépcidine, ou altération de sa liaison à la ferroportine, ce qui entraîne une persistance de l'absorption digestive de fer malgré des taux sériques déjà élevés.

→ dysfonctionnement du système de régulation

SIGNES CLINIQUES

Cette surcharge ferrique entraîne un dépôt de fer dans différents organes, à l'origine des symptômes cliniques :

- Asthénie
- Arthralgies, arthrites (poignée de main douloureuse), chondrocalcinose
- **Diabète**
- Hypogonadisme hypogonadotrope (perte de libido, impuissance, ostéoporose, ménopause précoce, aménorrhée)
- Mélanodermie
- **Cardiomyopathie** (restrictive, dilatée, troubles du rythme, arrêt cardiaque)
- Cytolyse hépatique, **hépatomégalie**, **cirrhose**, risque d'hépatocarcinome

MANIFESTATIONS CUTANÉES

➤ **Mélanodermie**

Pigmentation verte grisâtre, plus intense sur :

- les zones photo exposées (visage, nuque, dos des mains, avant bras)
- les cicatrices
- les organes génitaux
- les muqueuses

Elle est liée à 2 processus :

- le depot d'hémosidérine dans la peau entraine une pigmentation
- le depot d'hémosidérine augmente la production de mélanine par l'épiderme

➤ **Koïlonichie**

➤ **Alopécie**

➤ **Prurit**

➤ **Aspect ichtyosiforme**

DIAGNOSTIC

Devant une suspicion
d'hémochromatose, dosage :

- **CST**
- **Ferritinémie**

Dans l'hémochromatose, le CST
augmente en 1^{er}

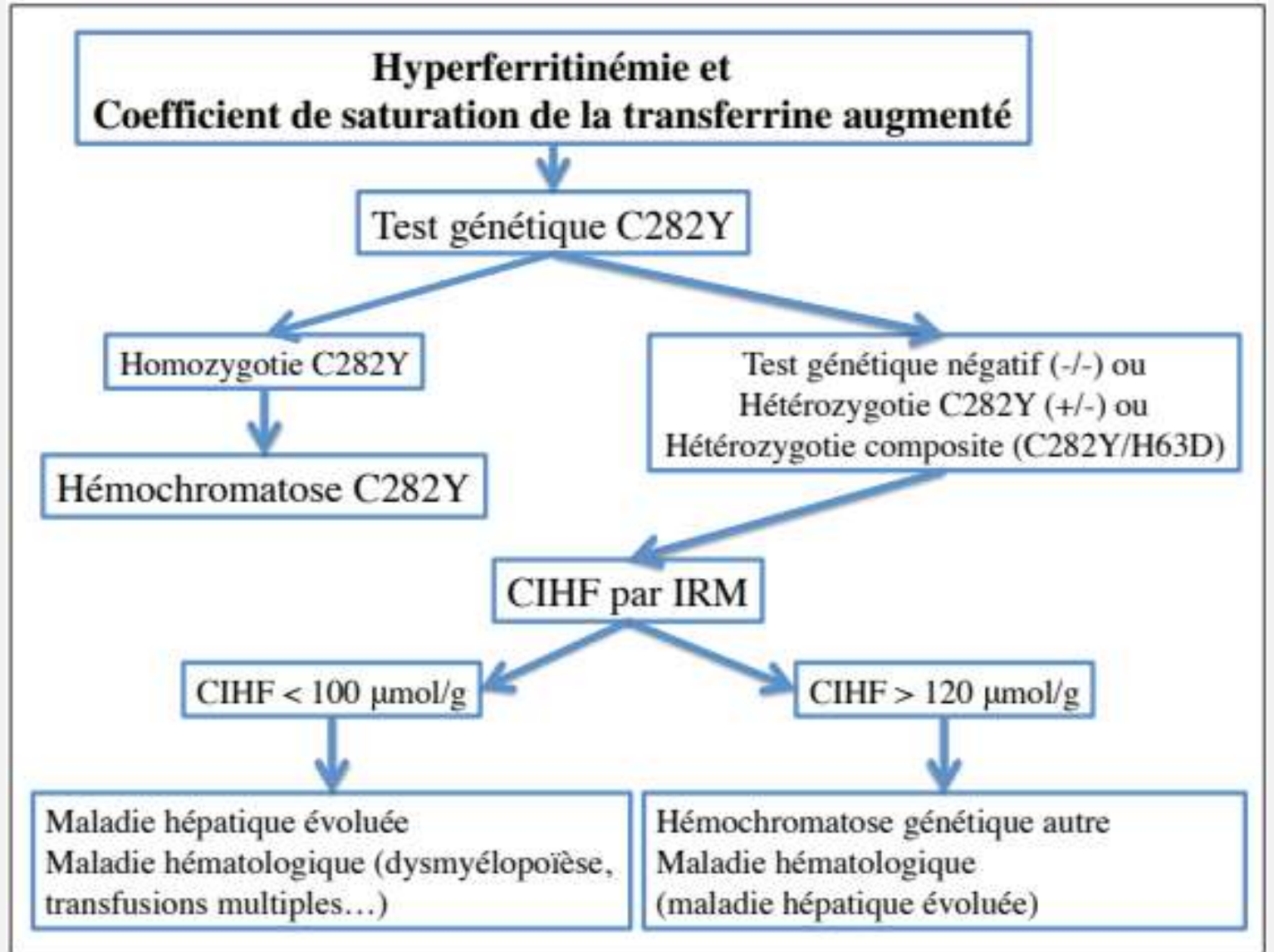
La ferritine s'élève dans un
deuxième temps.

Si CST >45% et ferritine élevée:

→ **recherche génétique**

Si non concluante :

→ **IRM hépatique** et mesure de la
concentration hépatique en fer
(CIHF)



BILAN INITIAL

Les patients atteints d'hémochromatose sont classés en 5 stades (stade 0 à 4) en fonction du taux de ferritine, du coefficient de saturation de la transferrine et des symptômes cliniques.

Ces stades conditionnent le bilan initial et le rythme du suivi.

	Pas de symptôme CST < 45% Ferritine normale	Pas de symptôme CST > 45% Ferritine normale
Stade	Stade 0	Stade 1
Examens complémentaires	Aucun	
Traitement	Pas de traitement	
Suivi	<u>Tous les 3 ans :</u> Interrogatoire Examen clinique Ferritinémie et CST	<u>Tous les ans :</u> Interrogatoire Examen clinique Ferritinémie et CST

BILAN INITIAL

	Pas de symptôme CST > 45% hyperferritinémie	Phase d'expression clinique CST > 45% hyperferritinémie
	Stade 2	Stades 3 et 4
Bilan initial :	Rechercher une atteinte : - Pancréatique (glycémie à jeun) - Hépatique (BH, échographie, fibroscanner, +/- biopsie hépatique) - Cardiaque (ETT si stades 3 ou 4) - Gonadique (testostérone si homme) - Osseuse (ostéodensitométrie) si FDR d'ostéoporose Orienter vers un spécialiste si atteinte d'organe ou si ferritine > 1000µg/L (risque de cirrhose +++)	

Stade 4 = manifestations cliniques pouvant compromettre le pronostic vital

- Cirrhose
- Carcinome hépatocellulaire
- Diabète insulino-requérant
- Insuffisance cardiaque

TRAITEMENTS

A débiter à partir du stade 2 :

- CST > 45%
- + ➤ hyperferritinémie (> 300ng/mL chez un homme / > 200ng/mL chez une femme)

Saignées :

1) Phase d'attaque

Saignées 500ml/semaine

Objectif : ferritine entre 50 et 100ng/mL

Arrêt si Hb < 11g/dL

2) Phase d'entretien

Environ 3 à 4 saignées par an

Objectif : ferritine aux alentours de 50ng/mL

Arrêt si Hb < 11g/dL

Traitement des atteintes d'organes par les spécialistes (insuffisance cardiaque, cirrhose, diabète, CHC...)

Sevrage alcoolique (majoration du risque de cirrhose)

Eviter la supplémentation en vit C qui augmente l'absorption de fer

TRAITEMENTS

- Agents chélateurs du fer en 2ème intention

- Si saignées mal tolérées ou contre indiquées
- Deferoxamine, deferiprone, et deferasirox
- Effets indésirables hépatiques, rénaux, ophtalmologiques, hématologiques ou ORL

- Erythrocytaphérèse :

- Filtre le sang du malade: extraction des GR et restitution des autres composats (plasma, plaquettes, protéines...)
- Moins de séances que les saignées
- Coût important, efficacité similaire
- Peu utilisé en pratique

Transplantation hépatique : envisagée si cirrhose hépatique

IPP : semblent diminuer l'absorption du fer et diminuer le nombre de saignées
Mais leur usage n'est pas recommandé de manière systématique

EVOLUTION

Certains symptômes **s'améliorent** avec les saignées :

- Asthénie
- Anomalies biologiques hépatiques, fibrose hépatique
- Dysfonction cardiaque

D'autres manifestations **ne s'améliorent pas** avec le traitement :

- Diabète
- Hypogonadisme
- Arthropathie
- Cirrhose

→ Importance de dépister les malades et de les traiter précocément

Peau : l'hyperpigmentation cutanée **régresse lentement** après traitement

MALADIE DE WILSON

INTRODUCTION

La **maladie de Wilson** est aussi appelée dégénérescence hépato lenticulaire.

Il s'agit d'une **toxiose cuprique** caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre libre.

C'est une affection génétique :

- Maladie monogénique avec mutation du **gène ATP7B** qui assure le transport du cuivre dans les hépatocytes (plus de 500 mutations décrites)
- Autosomique **récessive**
- **Pénétrance très forte**

Incidence en France = 1,5/100 000 personnes

PHYSIOPATHOLOGIE

En cas de maladie de Wilson :

- Gène ATPB7 non fonctionnel, **diminution de l'excrétion biliaire du cuivre**
- Accumulation dans les **hépatocytes**
- Saturation des systèmes de stockages, lésions cellulaires des hépatocytes
- Cuivre relargué dans la circulation générale
- Accumulation dans le **SNC**

CLINIQUE

La maladie se révèle en moyenne entre 5 et 35 ans

Elle se présente par des :

- Manifestations **hépatiques** (45% des cas) : autour de 10/20 ans
- Manifestations **neurologiques** (30% des cas)
- Manifestations **psychiatriques** (15% des cas) : autour de 20/30ans

Chez la femme le premier symptôme est souvent une **aménorrhée** ou des **fausses couches** à répétition

CLINIQUE

1) **Manifestations hépatiques :**

- Hépatopathie asymptomatique (découverte sur un bilan biologique)
- Hépatite aigue, chronique
- Cirrhose
- Hépatite fulminante

2) **Manifestations neurologiques :**

Apparition des symptômes sur quelques semaines à quelques mois :

- Anomalie de la mimique
- Modification de l'écriture
- Dysarthrie avec hypersalivation
- Troubles de la marche, tremblement
- Maladresse inhabituelle

Au cours de l'évolution :

- Dystonie généralisée ou focale
- Mouvements choréiques
- Ataxie cérébelleuse
- Syndrome parkinsonien bilatéral et symétrique avec hypertonie axiale

CLINIQUE

3) Manifestations psychiatriques :

- Syndrome frontal avec troubles de l'attention
- Syndrome dépressif
- Conduite addictive
- Psychose avec hallucination

4) Manifestations ophtalmologiques

- Anneau péri cornéen de Kayser Fleischer
présent dans 95% des formes neurologiques
52% des formes hépatiques

Anneau péri cornéen de Kayser Fleischer



*M.Dibaise, SM. Tarleton - Hair, Nails, and Skin:
Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient
Deficiency - Nutrition in Clinical Practice 2019*

CLINIQUE

5) **Manifestations gynécologiques :**

- Aménorrhée
- Fausses couches spontanées

6) **Manifestations hématologiques :**

- Anémie
- Thrombopénie

7) **Manifestations ostéoarticulaires :**

- Douleurs ostéo articulaires
- Ostéomalacie, ostéoporose

8) **Manifestations cardiaques :**

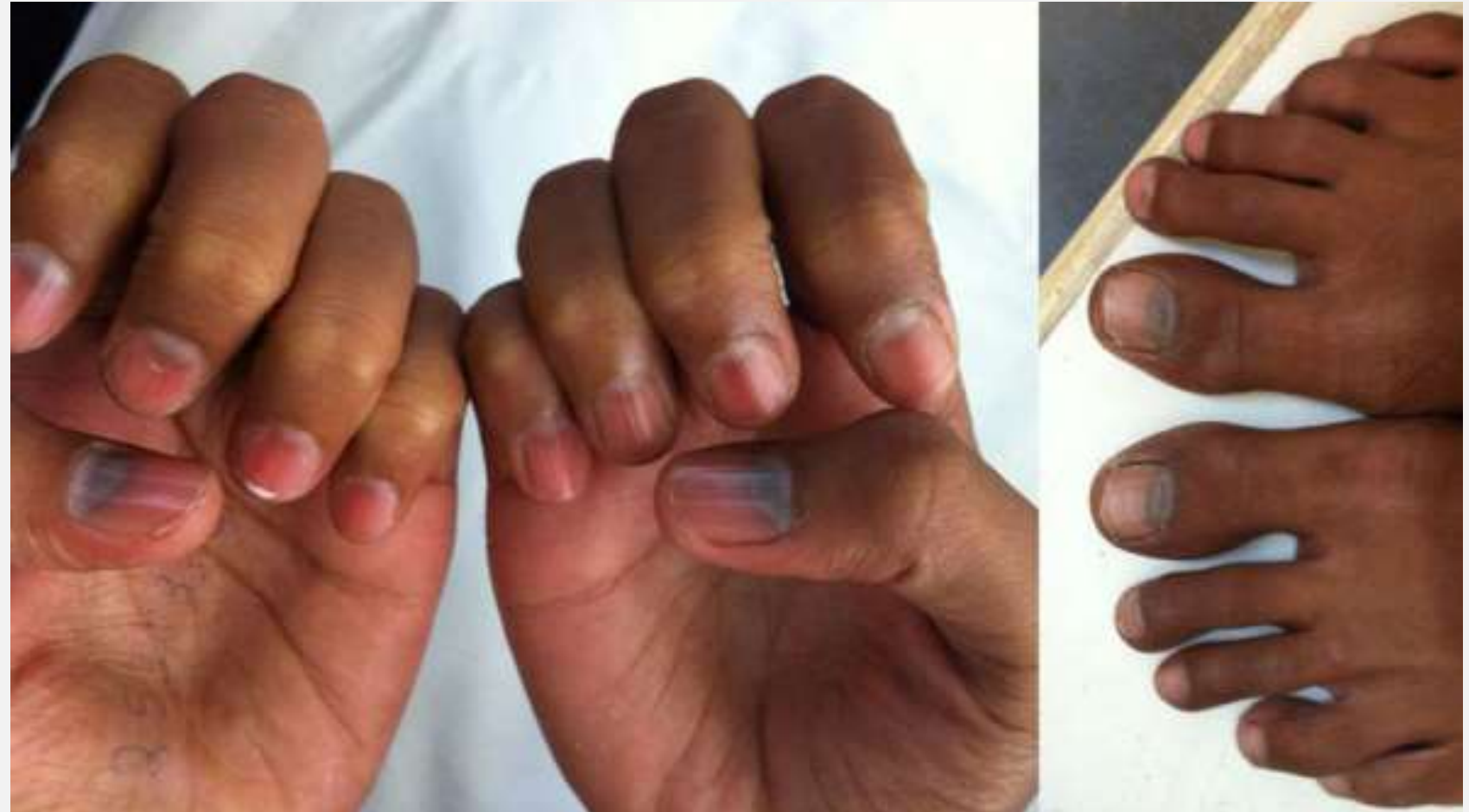
- Cardiomyopathie
- Troubles du rythme
- Dysautonomie

CLINIQUE

9) Manifestations cutanées

Tardives, peu observées

- **Hyperpigmentation brunâtre** de la face antérieure des jambes
Liée à un dépôt de mélanine le long de la JDE
- **Coloration bleutée des lunules** par dépôt de cuivre sur les ongles



M.Kamate, G.Parameshwar Prashanth, S Gandhi - A Boy with Sapphire Thumbnails: Lunulae Ceruleae – Indian journal of pediatrics – Juillet 2014

DIAGNOSTIC

- Bilan cuprique :

- **Diminution de la céruloplasminémie** ($< 0,2\text{g/L}$)
une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic (d'autres pathologies entraînent une baisse)
- **Augmentation de la cuprurie** des 24h
- Rapport cuivre échangeable/cuivre sérique total $> 18,5\%$ (sensibilité et spécificité proche de 100%)
- Cuivre échangeable sérique $> 2\mu\text{mol/L}$

Aucun de ces examens n'est pathognomonique.

- **Bilan hépatique** (un BH normal n'élimine pas une atteinte hépatique)
- NFS plaquettes, TP, haptoglobine, LDH, réticulocytes, facteur V
- Biopsie hépatique pour dosage du cuivre intrahépatocytaire si bilan cuprique normal
- Analyse moléculaire avec séquençage génétique et **recherche de mutations du gène ATP7B**

EXAMENS PARACLINIQUES

- Consultation **ophtalmologique**
 - Recherche de l'anneau de Kayser Fleischer (visible à la lampe à fente)
- **Echo doppler hépatique** (stéatose, cirrhose, hypertension portale)
- **Fibroscanner hépatique**
- **IRM cérébrale** systématique (atteinte principale de la substance grise)

TRAITEMENT

Tout malade, même asymptomatique doit être traité.

Le traitement est instauré par un centre de référence et doit être poursuivi **à vie**.

- Si phase pré symptomatique :
 - **Acetate de zinc** (Wilzin) ,
Permet une diminution de l'absorption du cuivre

 - Si phase symptomatique :
 - **Chélateurs du cuivre** (D pénicillamine ou Trientine en 2eme intention)
Permet une élimination du cuivre dans les urines

 - Si cirrhose ou hépatite fulminante :
 - Transplantation hépatique
- Régime pauvre en cuivre recommandé (éviter fruits de mer, noix, chocolat, champignons et abats)
- Ne pas oublier de proposer un dépistage familial

HÉPATOPATHIES AUTO IMMUNES

Cholangite sclérosante primitive

Cirrhose biliaire primitive

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique caractérisée par une atteinte **inflammatoire et fibrosante des voies biliaires** intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire.

Souvent associée à une **colite inflammatoire (RCH** > maladie de Crohn)

Clinique :

- Douleurs abdominales, fièvre, sueurs nocturnes
- Asymptomatique dans 50% des cas

Risques principaux:

- Cholangiocarcinome
- Cirrhose biliaire
- Cancer du colon si MICI associée

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

Diagnostic :

- Cholestase chronique
- **Cholangio-IRM** (sténoses et dilatations des voies biliaires)
- Elimination des causes de cholangite sclérosante secondaire
- Biopsie hépatique si suspicion de CSP des petits canaux biliaires (et cholangio IRM normale) ou d'hépatite auto immune associée

Coloscopie systématique pour rechercher une MICI si non connue
Bilan auto immun pour les diagnostics différentiels

Traitement :

- Acide urosdesocholique
- Transplantation hépatique

CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

Manifestations cutanées :

- Ictère, prurit (cholestase)
- Manifestations cutanées associées aux MICI (non développées dans ce cours)
 - Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet, aphtose buccale...
- Surrisque de **vitiligo**

Plusieurs cases-report ont décrit des associations isolées entre cholangite sclérosante et pathologies dermatologiques :

- DIGAL
- Pemphigoïde bulleuse
- Dermatite herpétiforme
- Psoriasis
- Lichen plan
- Vascularite cutanée
- Dermatose perforante

HÉPATOPATHIES AUTO IMMUNES

Cholangite sclérosante primitive

Cholangite biliaire primitive

CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE

La cholangite biliaire primitive, (nouvelle dénomination de la cirrhose biliaire primitive), est une **maladie cholestatique auto-immune**.

Elle se caractérise par une destruction des canaux biliaires de petite taille liée à une infiltration lymphocytaire.

- Prévalence : 10 à 40 pour 100 000 habitants
- 10 femmes pour 1 homme
- Age médian : 55 ans

Clinique :

- **Prurit** (signe le plus fréquent)
- **Asthénie**
- Asymptomatique (perturbations du bilan hépatique isolées)
- Cirrhose ou rupture de varices œsophagiennes si stade avancé

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Manifestations cutanées :

- **Prurit** (souvent le premier symptôme de la maladie !)
- **Mélanodermie**
- **Xanthelasma** (du fait de l'hypercholestérolémie)
- **Xanthomes**

Peut être associée à plusieurs pathologies dont :

- Lichen plan
- Sclérodermie
- Lupus
- Vitiligo
- Sarcoïdose
- Pemphigoïde
- Pustulose amicrobienne des plis

Xanthelasma



Collection Pr Delaporte, CHRU Lille

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cholangite biliaire primitive repose classiquement sur l'association de :

- **Cholestase** chronique (PAL > 1,5 N et/ou GGT > 3 N)
- **Ac anti-mitochondries anti M2** (sensibilité de 95% et spécificité de 97 %)

Si Ac négatifs ou suspicion d'hépatite auto-immune associée :
→ Biopsie hépatique (cholangite destructrice lymphocytaire)

Autres examens :

- Evaluation de la fonction hépatique (BH + bilan de coag + échographie)
- Evaluation de la fibrose hépatique (fibroscanner)
- Bilan vitaminique (déficit en vitamines liposolubles)
- Bilan lipidique (**hypercholestérolémie** secondaire)
- Recherche de maladies autoimmunes associées

Complication principale : cirrhose biliaire secondaire

TRAITEMENT

Traitement de 1ere intention :

- Acide ursodesoxycholique

Traitement de 2eme intention si échec :

- Acide obéticholique
- Fibrates
- Budésonide

Si cirrhose décompensée, ictère > 50 μ mol/L:

- Transplantation hépatique (le seul traitement curatif)

BIBLIOGRAPHIE

- Adamzik, K., M. A. McAleer, et B. Kirby. « Alcohol and Psoriasis: Sobering Thoughts ». *Clinical and Experimental Dermatology* 38, n° 8 (décembre 2013): 819-22.
- Al Mohizea, Saad. « Rippled Hyperpigmentation in Wilson's Disease: Rippled Hyperpigmentation in Wilson's Disease ». *International Journal of Dermatology* 49, n° 1 (janvier 2010): 67-69.
- Auerhahn, C. « Recognition and Management of Alcohol-Related Nutritional Deficiencies ». *The Nurse Practitioner* 17, n° 12 (décembre 1992): 40, 43-44, 49.
- Chazouillères, Olivier. « Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi », s. d., 10.
- J Chevrant-Breton, M Simon, Mbourel, B Ferrand. « Cutaneous Manifestations of Idiopathic Hemochromatosis : Study of 100 Cases | JAMA Dermatology | JAMA Network ».
- DiBaise, Michelle, et Sherry M. Tarleton. « Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency ». *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 34, n° 4 (août 2019): 490-503.

BIBLIOGRAPHIE

- Guindi, Maha. « Wilson Disease ». *Seminars in Diagnostic Pathology* 36, n° 6 (novembre 2019): 415-22.
- Hazin, Ribhi, Tarek I. Abu-Rajab Tamimi, Jamil Y. Abuzetun, et Nizar N. Zein. « Recognizing and Treating Cutaneous Signs of Liver Disease ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76, n° 10 (octobre 2009): 599-606.
- Köstler, Erich, Heiner Porst, et Uwe Wollina. « Cutaneous Manifestations of Metabolic Diseases: Uncommon Presentations ». *Clinics in Dermatology* 23, n° 5 (septembre 2005): 457-64.
- Koulaouzidis, A., S. Bhat, et J. Moschos. « Skin Manifestations of Liver Diseases ». *Annals of Hepatology* 6, n° 3 (septembre 2007): 181-84.
- Kowdley, Kris V., Kyle E. Brown, Joseph Ahn, et Vinay Sundaram. « ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis ». *The American Journal of Gastroenterology* 114, n° 8 (août 2019): 1202-18
- Lemoinne, Sara. « Cholangite biliaire primitive », s. d., 6.
- De Flines J (1), Scheen AJ (2), Paquot N – « Complications métaboliques et carences nutritionnelles liées à une consommation excessive d'alcool » - *Rev Med Liege* 2019 ; 74 : 5-6 : 304-309

BIBLIOGRAPHIE

- Lewis, Michael J. « Alcoholism and Nutrition: A Review of Vitamin Supplementation and Treatment ». *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 23, n° 2 (mars 2020): 138-44.
- Liu, Stephanie W., Mary H. Lien, et Neil Alan Fenske. « The Effects of Alcohol and Drug Abuse on the Skin ». *Clinics in Dermatology* 28, n° 4 (août 2010): 391-99.
- M, Dandurand. « Manifestations cutanées des carences : principaux aspects cliniques ». *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* (blog), 4 novembre 2014.
- Madhyastha, Sharath P., Ganesh V. Shetty, Varsha M. Shetty, et Charan T. Reddy. « The Classic Pellagra Dermatitis ». *BMJ Case Reports* 13, n° 10 (30 octobre 2020): e239741.
- Oliveira Alves, Andreia de, Thaissa Bortolato, et Fred Bernardes Filho. « Pellagra ». *The Journal of Emergency Medicine* 54, n° 2 (février 2018): 238-40.
- Galimberti, Fabrizio, et Natasha Atanaskova Mesinkovska. « Skin Findings Associated with Nutritional Deficiencies ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 83, n° 10 (octobre 2016): 731-39.

BIBLIOGRAPHIE

- Kamate, Mahesh, Gowda Parameshwar Prashanth, et Sunil Gandhi. « A Boy with Sapphire Thumbnails: Lunulae Ceruleae ». *The Indian Journal of Pediatrics* 81, n° 7 (juillet 2014): 737-38.
- Pauchot, J., A. Golay, R. Gumener, D. Montandon, et B. Pittet. « La maladie de Launois-Bensaude : description, prise en charge. À propos de dix patients opérés ». *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* 54, n° 2 (avril 2009): 135-45.
- Schilsky, Michael L. « Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-Up ». *Clinics in Liver Disease* 21, n° 4 (novembre 2017): 755-67.
- Schlienger, Jean-Louis. « Le scorbut est de retour ! ». *La Presse Médicale* 48, n° 6 (juin 2019): 591-92.
- Sogni, Philippe. « Prise en charge de l'hyperferritinémie », s. d., 6.

BIBLIOGRAPHIE

- Terziroli Beretta-Piccoli, Benedetta, Pietro Invernizzi, M. Eric Gershwin, et Carlo Mainetti. « Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: A Systematic Review ». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 53, n° 3 (décembre 2017): 394-412
- Parisi, Rosa, Roger T. Webb, Matthew J. Carr, Kieran J. Moriarty, C. Elise Kleyn, Christopher E. M. Griffiths, et Darren M. Ashcroft. « Alcohol-Related Mortality in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study ». *JAMA Dermatology* 153, n° 12 (1 décembre 2017): 1256-62.
- Szentkereszty-Kovács, Zita, Krisztián Gáspár, Andrea Szegedi, Lajos Kemény, Dóra Kovács, et Dániel Törőcsik. « Alcohol in Psoriasis-From Bench to Bedside ». *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 9 (7 mai 2021): 4987.